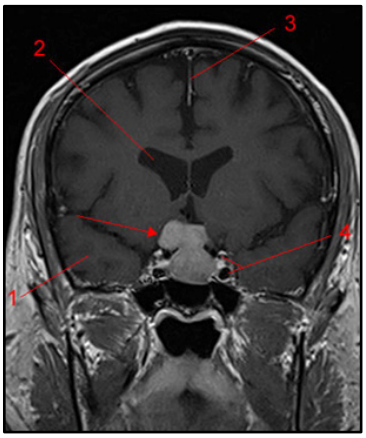
ITEM 244 : ADÉNOME HYPOPHYSAIRE

= **Micro-adénome** < 10 mm ou **macro-adénome** > 10 mm : généralement **antéhypophysaire**, **bénin**, sécrétant ou non

Syndrome tumoral	**Céphalées**		- Classiquement frontales ou rétro-orbitaires, localisées, isolées ou associées à une HTIC
	Troubles visuels		- Compression des voies optiques (dont chiasma), à fond d'œil longtemps normal - Gêne visuelle, impression de voile devant les yeux, difficulté à fixer un point, sensation de manque d'un mot à la lecture ➙ acuité visuelle longtemps conservée - Champ visuel : **quadranopsie temporale supérieure**, puis **hémianopsie bitemporale** ➙ Parfois atypique : **scotome, hémianopsie temporale supérieure périphérique** et **paracentrale**, **simple agrandissement de la tâche de Mariotte**…
	Autres signes (tardifs)		- **Envahissement du sinus caverneux** : **ophtalmoplégie** (nerfs III, IV et VI), atteinte du **nerf trijumeau** - **HTIC** = en cas de tumeur volumineuse (rare) s'étendant vers les citernes pré-pédonculaires et pré-pontiques : céphalées, nausées, vomissements, paralysie du VI, œdème papillaire au FO - **Brèche ostéoméningée** (du plancher sellaire et sinus sphénoïdal) : **rhino-liquorrhée**, **méningite** ➙ Aucune atteinte de la post-hypophyse : ne donne jamais de diabète insipide
Syndrome d'hypersécrétion	Adénome mono-sécrétant (par ordre de fréquence)		- **Adénome à prolactine** (lactotrope) : **prolactinome** - **Adénome à GH** (somatotrope) : **acromégalie** - **Adénome à FSH/LH** (gonadotrope) : **hypergonadisme hypergonadotrope** - **Adénome à ACTH** (corticotrope) : **maladie de Cushing** - **Adénome à TSH** (thyréotrope) : **hyperthyroïdie centrale**
	Adénome mixte		**= Adénome à GH + prolactine** (fréquent) ou **à GH + TSH** (rare) ➙ L'atteinte associée de plusieurs axes est due de façon quasi-certaine à un adénome hypophysaire
	Hyper-prolactinémie		- **Prolactinome** : micro- ou macro-adénome ➙ taux de prolactine associé à la masse tumorale - **Hyperprolactinémie de déconnection** : macro-adénome ➙ taux de prolactine < 150-200 ng/ml ➙ Un taux > 150-200 ng/ml est quasi-obligatoirement lié à un prolactinome ➙ Un taux < 150-200 ng/ml peut être lié à un prolactinome ou à une tumeur non prolactinique ➙ Evolution de la masse tumorale sous agoniste dopaminergique : diminue si prolactinome
Insuffisance anté-hypophysaire			= Déficit hormonal d'une ou plusieurs lignées, par **destruction des cellules hypophysaires** (envahissement tumorale), **compression** ou **envahissement de la tige pituitaire** ou **fonctionnel**le (action freinatrice d'une hypersécrétion sur un autre axe) : début généralement insidieux - **Déficit gonadotrope** ++ : atteinte la plus fréquent et la plus précoce - **Déficit somatotrope** - **Déficit corticotrope** : insuffisance corticotrope centrale - **Déficit thyréotrope** : hypothyroïdie centrale ➙ A rechercher systématiquement chez tout patient porteur d'un adénome hypophysaire
Diagnostic	**IRM hypophysaire**	Aspect normal de l'hypophyse	- **Diaphragme sellaire** horizontal ou concave vers le haut**,** plancher sellaire régulier - **Hypophyse** : taille < 9 mm, situation intra-sellaire, prise de contraste - **Tige pituitaire** fine et médiane de face, oblique en bas-avant de profil - **Post-hypophyse** : hypersignal postérieur sur les clichés sans injection
		Signes indirects	- Bombement vers le haut (convexe) du diaphragme sellaire - Incurvation vers le bas ou érosion du plancher sellaire - Déviation de la tige pituitaire controlatérale à la lésion
		Micro-adénome	= **Lésion < 10 mm** : arrondie, homogène, hypointense en T1, du fait d'un retard de prise de contraste par rapport au reste de l'hypophyse saine
		Macro-adénome	= **Lésion > 10 mm** : généralement iso-intense en T1 ± hétérogène, mais après injection : hypointense par rapport à l'hypophyse saine, hyperintense au parenchyme cérébral, signes indirects - Extension : . Supérieure : **chiasma optique** comprimé, refoulé voire laminé, **bandelettes** et **nerfs optiques**, **3e ventricule** . Latérale : **sinus caverneux** (**nerfs, carotide**) . Inférieure : **sinus sphénoïdal**
		DD	- **Craniopharyngiome intrasellaire** (mais généralement suprasellaire) : masse hétérogène à composante multiple (tissulaire, kystique, hémorragique), T1 hypo ou hyper, T2 hypersignal souvent associé à un hyposignal, calcifications au scanner (invisibles à l'IRM) - **Méningiome intrasellaire** : condensation anormale de l'os en regard de la lésion au scanner, prise de contraste intense en IRM, dure-mère épaissie, d'aspect spiculé, prenant le contraste - Grosse hypophyse de la femme jeune ou de l'adolescente (fortuitome) - Autre : **métastase, sarcoïdose, histiocytose, tuberculose, hypophysite auto-immune**… - Point commun de ces lésions : un diabète insipide est possible

Bilan	**Bilan ophtalmo**	= Examen ophtalmologique bilatéral avec étude du champ visuel (Goldman ou périmétrie automatisée) et de l'oculomotricité - Non systématique, indiqué si : macro-adénome, envahissement du chiasma optique ou d'un sinus caverneux, suspicion diagnostique d'atteinte visuelle ou d'HTIC
	Bilan hormonal complet	- **Test statique de tous les axes** à la recherche d'hypersécrétion ou d'insuffisance antéhypophysaire : TSH + T3/T4, testostérone/œstradiolémie + LH/FSH, cortisolémie à 8h, hypoglycémie insulinique, prolactine - **Test dynamique** en 2nd intention ➝ **Axe somatotrope (GH)** : test dynamique d'emblée et après correction des autres axes
Cas particuliers	**Apoplexie hypophysaire (rare)**	= **Nécrose** ou **hémorragie aiguë d'un adénome hypophysaire** : tableau de début brutal - **Céphalées violentes, pseudosyndrome méningé, HTIC** - **Troubles visuels** (compression du chiasma), **paralysie oculomotrice** (compression des nerfs du sinus caverneux) - **Syndrome confusionnel, coma** - IRM : adénome en voie de nécrose ou d'hémorragie (aspect hétérogène) - TTT : - **Traitement chirurgical** en urgence en cas de troubles visuels - **Substitution cortisonique** en urgence : hydrocortisone - Macro-adénome à prolactine : **agoniste dopaminergique**
	Adénome gonadotrope	- Plus fréquent chez l'homme - **Syndrome d'hypersécrétion hormonale** : atypique, discret, rarement révélateur - **Révélation tardive des signes d'extension** : syndrome tumoral, insuffisance antéhypophysaire - Dosages hormonaux peu utiles ➝ Le diagnostic d'adénome gonadotrope repose sur l'analyse immunohistochimique de la tumeur
	Stérilité et adénome hypophysaire	= Nombreux mécanismes, parfois associés - Syndrome sécrétant : - **Hyperprolactinémie** (hypogonadisme hypogonadotrope) - **Maladie de Cushing** (hypogonadisme hypergonadotrope) - Syndrome tumoral : **hyperprolactinémie de déconnexion** - Insuffisance antéhypophysaire : **insuffisance gonadotrope** ou **thyréotrope**
TTT	**Traitement chirurgical**	- **Adénectomie sélective par voie trans-sphénoïdal rhino-septale**, laissant en place l'hypophyse saine - Complication : - **Risque endocrinien** (quasi-nul si opérateur entraîné) - **Diabète insipide** (surtout en cas de micro-adénome et de maladie de Cushing) - **Hématome post-opératoire**
	Radiothérapie	- Complète la chirurgie en cas de macro-adénome volumineux, invasif ou d'exérèse incomplète - Complication : risque d'**insuffisance antéhypophysaire**
	Traitement médical	= En cas d'adénome à prolactine : réduction du volume de l'adénome sous **agoniste dopaminergique** - Modalités : **bromocriptine**, jusqu'à normalisation de la prolactine - Indication : en 1ère intention pour tous micro- ou macro-adénome à prolactine - **Traitement chirurgical** en cas de résistance ou d'intolérance au traitement médical
	Hormono-thérapie substitutive	- **Hydrocortisone** (sans fludrocortisone) en cas de déficit corticotrope ➝ urgence thérapeutique - **Lévothyroxine** en cas d'hypothyroïdie - **Analogue de la GH recombinant** en cas de déficit somatotrope - Déficit gonadotrope : - **Oestroprogestatif** chez la femme - **Androgène de synthèse** chez l'homme ➝ Ne rétablit pas la spermatogenèse (sous influence de FSH) : **FSH** 1 injection/j si désir de procréation
	Traitement freinateur	= En cas de syndrome d'hypersécrétion résiduelle après traitement - Hypersécrétion résiduelle de GH : **somatostatinergique** (forme retard), **antagoniste de la GH** - Hypersécrétion résiduelle d'ACTH : **anti-cortisolique**



IRM coronal montrant un adénome hypophysaire (1.lobe temporal droit ; 2. ventricule latéral droit ; 3. scissure interhémisphérique ; 4. artère carotide interne gauche)

INSUFFISANCE ANTÉ-HYPOPHYSAIRE

Manifestations

= Diagnostic difficile, de début souvent insidieux

Pan-hypo-pituitarisme

= Insuffisance antéhypophysaire et post-hypophysaire : généralement post-chirurgical ou par nécrose pituitaire, et non par adénome hypophysaire
- Faciès pâle, « vieillot »
- Dépigmentation des aréoles mammaires et des organes génitaux externes : signes constants
- Peau mince, froide, sèche, rides fines
- Dépilation complète des aisselles et du pubis (bonne valeur < 60 ans) , cheveux fins soyeux

Insuffisance gonadotrope

Chez l'homme	- **Baisse de la libido, trouble de l'érection, testicules petits et mous** - **Pilosité du visage raréfiée** - **Infertilité**
Chez la femme	- **Aménorrhée** ± précédée **d'irrégularités menstruelles**, sans bouffées de chaleur - **Infertilité** - **Dyspareunie par atrophie muqueuse vaginale** et **vulvaire**
Dans les 2 sexes	- Déficit prépubertaire : **impubérisme** ou **retard pubertaire** - **Déminéralisation osseuse** jusqu'à l'**ostéoporose**

Insuffisance corticotrope

- **Asthénie, amaigrissement** avec **anorexie**
- **Dépigmentation, pâleur** (par carence en ACTH)
- Tendance à **l'hypotension**
- Risque d'**hypoglycémie** (par réduction de la néoglucogenèse) à jeun et à l'effort
- Risque d'**hyponatrémie de dilution** (sécrétion inappropriée d'ADH sans déficit volémique)
- Risque de **collapsus vasoplégique** par manque de réponse au stress (infection, traumatisme, chirurgie)

➔ Absence de déficit minéralocorticoïde (peu affecté par le déficit en ACTH) contrairement aux insuffisances surrénaliennes périphériques

Insuffisance thyréotrope

- **Hypothyroïdie** d'intensité variable, souvent moins sévère qu'une cause périphérique
- Sans myxœdème ni goitre

Insuffisance somatotrope

Chez l'adulte (discret)	- **Asthénie** - **Diminution de la masse** et de la **force musculaire** - Tendance à l'**adiposité abdominale** - Risque d'**hypoglycémie** majoré si associée à un déficit corticotrope
Chez l'enfant (majeur)	- **Retard de croissance statural harmonieux** - Risque d'**hypoglycémie** : très fréquente, souvent révélatrice

Anomalies biologiques non spécifiques

- **Anémie** : déficit thyréotrope
- **Hypoglycémie** : déficit somatotrope et corticotrope (surtout si associés)
- **Dyslipidémie** : déficit thyréotrope
- **Hyponatrémie** à secteur extracellulaire normal : déficit corticotrope et thyréotrope

Bilan hormonal

Axe corticotrope

- **Hypoglycémie insulinique** : test de référence : absence d'élévation du cortisol > 185 ng/ml (500 nmol/L) lors d'une hypoglycémie < 0,40 g/L (2,2 mmol/L)

➔ Contre-indiqué en cas d'insuffisance coronarienne ou chez l'épileptique

- **Test à la Métopirone®** anormal : absence d'élévation du composé S > 100 ng/ml (si contre-indication du précédent, très peu utilisé)

Autres

- **Cortisolémie à 8h** : - Elimine une insuffisance corticotrope si > 135 ng/ml (365 nmol/L)
  - Affirme une insuffisance corticotrope si < 50 ng/ml (140 nmol/L)
  - Tests dynamiques indiqués entre ces deux seuils
- **Test immédiat au Synacthène®** 0,250 mg (analogue de l'ACTH) : réponse normale si cortisolémie > 185 ng/ml (500 nmol/L)
- **Test à la CRH** (100 µg IV) : réponse normale si cortisolémie > 200 ng/ml

Axe thyréotrope

- **Dosage de TSH** : souvent normale même si déficit thyréotrope (la T3 aussi est souvent normale)
- **Dosage de T4L** = diagnostic de déficit thyréotrope : ↘ T4L sans élévation de TSH

Axe gonadotrope

Femme	Non ménopausée	- **Œstradiolémie basse**, sans élévation de FSH/LH (parfois basse) - Tests dynamiques (à la GnRH) : peu d'intérêt
	Ménopausée	- **Dosage basal de FSH/LH** : taux anormalement normal ou diminué
Homme		- **Testostéronémie basse**, sans élévation de FSH/LH - L'hyperprolactinémie elle-même peut donner un déficit gonadotrope fonctionnel

<table>
<tr><td rowspan="2">Bilan hormonal</td><td>Axe somatotrope</td><td>→ Après substitution des autres déficits
- Dosage de l'IGF1 chez l'enfant
- Test de stimulation de la GH : - Hypoglycémie insulinique (épreuve de référence)
- Test à la GHRH + arginine
- Test couplé glucagon + β-bloquant
- Test à la clonidine
→ Diagnostic si 2 tests anormaux de stimulation de la GH
→ Chez l'adulte : indication de substitution si réponse de la GH < 3 après hypoglycémie insulinique</td></tr>
<tr><td>Axe lactotrope</td><td>- Prolactine normale ou élevée par perte du tonus hypothalamique dopaminergique inhibiteur (par déconnexion ou par destruction)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Cause</td><td colspan="2">- Adénome hypophysaire : principale cause d'insuffisance antéhypophysaire, le plus souvent gonadotrope et somatotrope, isolée ou associée à un syndrome d'hypersécrétion et/ou un syndrome tumoral
→ IRM hypothalamo-hypophysaire systématique
→ Ne donne jamais de diabète insipide : remettre en cause le diagnostic si présent</td></tr>
<tr><td>Déficit isolé</td><td>- Pour chaque lignée : évoquer un déficit génétique
- Déficit gonadotrope : hémochromatose, anorexie mentale, hyperprolactinémie, hypercorticisme, syndrome de Kallman-de Morsier</td></tr>
<tr><td>Insuffisance anté-hypophysaire</td><td>- Tumeur de la région sellaire : craniopharyngiome, métastase
- Traumatisme crânien : atteinte hypothalamique, hypophysaire ou section de la tige pituitaire
- Iatrogène : post-chirurgie, post-radiothérapie
- Infection : abcès, tuberculose
- Inflammation : hypophysite auto-immune, sarcoïdose, histiocytose
- Syndrome de Sheehan : nécrose hypophysaire lors de l'accouchement (favorisée par l'hyperplasie physiologique et la redistribution vasculaire due à la grossesse)</td></tr>
</table>

HYPERPROLACTINÉMIE

Hyperprolactinémie : pathologie fréquente (1-1,5% des adultes), dans la majorité des cas d'origine médicamenteuse
- Inhibition constante de la sécrétion de prolactine par la **dopamine hypothalamique** (sous influence de **TSH** et **œstrogènes**)
- Action directe sur la glande mammaire : **stimulation de la lactation** (inhibée par les œstrogènes)
- Action indirecte sur la sécrétion de GnRH (par altération de la pulsatilité) : **insuffisance gonadotrope centrale**

Diagnostic

C

Chez la femme

- **Galactorrhée** spontanée ou le plus souvent uniquement provoquée (80%) : significative seulement si faite de liquide lactescent, à distance du post-partum
- **Aménorrhée** (90%) ou **oligoménorrhée**, ou simples **irrégularités** ou **spanioménorrhées**
- **Anovulation** sans troubles des règles (5% des cas) : **infertilité**

Chez l'homme

- **Galactorrhée** ou **gynécomastie** (rare), **baisse de la libido, troubles de l'érection**
- Ces troubles sont souvent négligés : découverte sur sd tumoral

Dans les 2 sexes

- **Déminéralisation osseuse**, avec risque d'**ostéoporose**

Bio

Dosage de la prolactinémie

- Diagnostic initial : **taux de prolactinémie > 20 ng/ml**
- Vérification du dosage en laboratoire d'hormonologie spécialisé (possible **macro-prolactine** : agrégation de prolactine, perturbant le dosage avec une fausse hyperprolactinémie)

→ Hyperprolactinémie > 200 ng/ml : en faveur d'un **macro-adénome à prolactine**
→ Hyperprolactinémie à 100-200 ng/ml : en faveur d'un **micro-adénome à prolactine**
→ Hyperprolactinémie à 20-100 ng/ml : en faveur d'une **autre cause** d'hyperprolactinémie

Eliminer une cause non hypophysaire

→ Bilan : **prise médicamenteuse, β-hCG, TSH, fonction rénale**
- Physiologique : **grossesse, allaitement**
- **Hyperprolactinémie iatrogène** ++ : taux généralement < 150, sauf avec neuroleptiques et dompéridone : 200 voire 350 ng/ml) **neuroleptique** (phénothiazine, halopéridol, sulpiride), **antidépresseur tricyclique**, **IMAO**, **métoclopramide, dompéridone**, **œstrogènes**, **morphinique**, **vérapamil**, **méthyldopa**, **antihistaminique** (cimétidine, ranitidine)
- **Hypothyroïdie**
- **Hyperœstrogénie** : **contraception hormonale, SOPK**
- Défaut d'élimination : **insuffisance rénale**

Rechercher une cause centrale

→ **IRM hypothalamo-hypophysaire** d'emblée après élimination des causes médicamenteuses ou générales

Adénome à prolactine

= **Micro-** ou **macro-adénome à prolactine** (respectivement tumeur < ou > 10 mm)
- Taux de prolactine corrélé à la masse tumorale
- > 200 : macroprolactinome
- < 200 : tumeur non hypophysaire (déconnection), rarement macroprolactinome peu secrétant

Lésion de la tige pituitaire

= **Hyperprolactinémie de déconnexion** par section traumatique, envahissement tumoral ou infiltration
- Tumorale : **adénome non prolactinotrope, craniopharyngiome, gliome, méningiome**
- **Traumatique**
- Inflammatoire : **sarcoïdose, tuberculose, histiocytose**
- Iatrogène : **post-chirurgicale** ou **post-radiothérapie**

ACROMÉGALIE

Diagnostic

C

= Signes cliniques d'apparition lente, sur 5-10 ans, souvent non remarqués par le patient, son entourage ou le médecin traitant. Les complications sont parfois révélatrices.

Syndrome dysmorphique	- **Extrémités** (mains et pieds) : élargies, en « battoir », doigts élargis, épaissis, boudinés, peau de la paume épaissie → nécessité d'élargir son alliance, changement de pointure - **Rx de main** : élargissement des phalanges avec aspect « en houppe » - **Visage** : nez élargi, épaissi, pommettes saillantes, front bombé, lèvres épaisses, rides marquées, tendance au prognathisme, **macroglossie** - **Rx du crâne** : épaississement de la voute crânienne, pneumatisation des sinus frontaux, hypertrophie des clinoïdes et de la protubérance occipitale externe - **Tronc** : élargissement du thorax, projection du sternum, cyphose dorsale (polichinelle) - Viscéromégalie : **cardiomégalie, hépatomégalie, splénomégalie, goitre, dolichocôlon**
Signes généraux	- **Asthénie** fréquente, parfois **syndrome dépressif** - **Sueurs**, nocturnes, malodorantes - **Céphalées** (même sans adénome hypophysaire volumineux) - **Syndrome du canal carpien,** ou simples acroparesthésies - **Arthralgies diffuses** - **HTA** (50%) - Atteinte ORL : **ronflement nocturne** voire **SAOS, hypoacousie**, **voix rauque**
Complication cardio-vasculaire	- **Cardiomyopathie hypertrophique** (septum et paroi post du VG) : insuffisance cardiaque diastolique **avec débit cardiaque basal augmenté** (syndrome hyperkinétique), puis **systolique** → principale cause de mortalité - **Valvulopathie acromégalique** (rare)
Complication métabolique	- **Intolérance au glucose, diabète** - **Hypercalciurie, hyperphosphorémie**
Arthropathie acromégalique périphérique	- Touchant les **grosses articulations** : genoux, épaules, mains, poignets, hanches - Arthralgie de rythme mécanique, parfois inflammatoire - Rx : interligne articulaire élargi, ostéophytes exubérants, ossification des insertions tendineuses
Rhumatisme acromégalique	- Touche surtout le rachis : **lombalgie** de type mécanique - Rx = **spondylose d'Erdheim** : coulées ostéophytiques antérieures et latérales des corps vertébraux, avec aspect biconcave des vertèbres et concavité exagérée du mur postérieur
Autres complications	- **Syndrome d'apnée du sommeil** (2/3 des malades) : apnées obstructives ou mixtes - **Goitre (souvent multinodulaire),** splénomégalie, hépatomégalie - **Polype du colon**, avec risque augmenté de **cancer colorectal** → suivi coloscopique régulier

Bio

Dosage de la GH	= Variations fortes dans le nycthémère : peu utile
Dosage de l'IGF1 = dépistage	= Variations plus faibles (1/2 vie longue) : concentration plasmatique augmentée → Un dosage normal d'IGF1 élimine une acromégalie (à interpréter selon l'âge)
Test dynamique = confirmation	= **Absence de freinage** de la GH lors de l'**hyperglycémie provoquée par voie orale** - Diagnostic positif : la GH reste > 0,4 ng/ml après HGPO, voire réponse paradoxale (stimulation)

Bilan

Bilan étiologique	- Evoquer et rechercher l'acromégalie si 2 comorbidités (asthénie, sueurs, prise de poids, ronflement, canal carpien.) - Triple bilan nécessaire : tumoral, retentissement fonctionnel hypophysaire, recherche de complications - **Adénome somatotrope** : quasiment la seule cause d'acromégalie → **IRM hypothalamo-hypophysaire** - **Sécrétion paranéoplasique** (exceptionnelle)
Bilan des complications	- Cardiaque : **ECG, échocardiographie** - Métabolique : **glycémie à jeun, glycémie lors de l'HGPO** - Dépistage systématique d'un SAOS : **oxymétrie nocturne**, voire **polysomnographie** - **Coloscopie** régulière (tous les 3 ans)

SYNDROME DE CUSHING

Syndrome de Cushing = manifestations cliniques et biologiques d'une hypersécrétion chronique de glucocorticoïdes

Manifestations	C	Hypercatabolisme protidique	- **Amyotrophie** prédominante au niveau des ceintures et de l'abdomen : discrète (signe du tabouret), parfois responsable d'une fatigabilité à la marche - **Atrophie cutanée** et **sous-cutanée**, avec **lenteur à la cicatrisation** - **Peau amincie, ecchymoses** au moindre choc, **purpura vasculaire** - **Vergetures cutanées** larges (> 1 cm), pourpres, orientées horizontalement sur les flancs et à la racine des membres, ou à disposition radiaire dans la région mammaire et péri-ombilicale ➝ Signes les plus spécifiques d'un syndrome de Cushing
		Redistribution facio-tronculaire du tissu adipeux	- **Obésité androïde** (mais prise de poids modérée) facio-tronculaire, avec amyotrophie des membres - **Visage érythrosique, congestif**, **hypertrophie des boules de Bichat** (pommettes) avec **varicosités** et **télangiectasies** - **Comblement des creux sus-claviculaires**, nuque en « **bosse de bison** » - **Augmentation du rapport taille/hanche**
		Autres anomalies morphologiques	- **Symptômes d'hyperandrogénie** : **hirsutisme** modéré (duvet à la lèvre supérieure, poils fins parsemés au niveau du menton, ébauche de favoris), **séborrhée**, **lésions acnéiques** (non liées au Cushing mais à son étiologie) - **Œdème des membres inférieurs** discrets
		Signes métaboliques	- **HTA** - **Ostéoporose**, volontiers costale ou vertébrale - **Déficit gonadotrope** : . **Spanioménorrhée**, voire **aménorrhée** 2ndr, sans bouffées de chaleur . **Baisse de la libido, troubles de l'érection** - **Troubles psychiatriques** : irritabilité, anxiété, insomnie, tendance dépressive, exceptionnellement tableau psychiatrique aigu (psychose hallucinatoire, tendance suicidaire) - **Susceptibilité aux infections**
	Bio	Anomalies non spécifiques	- **Intolérance au glucose**, voire **diabète** (1/3 des cas)

Diagnostic biologique	Dosage statique		- **Cortisol libre urinaire (CLU)** = examen de choix (le plus spécifique, corrélé à la sévérité) : apprécie la quantité de cortisol produite sur l'ensemble du nycthémère, répété sur 3 jours consécutifs (bien expliquer car difficile à réaliser rigoureusement) - **Dosage plasmatique du cortisol matinal** : peu utile ➝ une cortisolémie normale n'élimine pas le diagnostic (pour mémoire les oestroprogestatifs majorent la cortisolémie)
	Perte du rythme circadien		= Dosage du taux de cortisol à minuit (concentration physiologique minimale) - **Dosage plasmatique du cortisol à minuit** : - Valeur < 18 ng/ml ou < 50 nmol/L : élimine le diagnostic - Valeur > 72 ng/ml ou > 200 nmol/L : affirme le diagnostic ➝ Ne peut être réalisé qu'en hospitalisation - **Dosage salivaire du cortisol à minuit** : réalisable en ambulatoire, sur 3 jours, non remboursé
	Test de freinage		= Mise en évidence de la perte de rétrocontrôle des glucocorticoïdes exogènes (dexaméthasone, non reconnu lors du dosage de la cortisolémie) sur la sécrétion d'ACTH hypophysaire - **Test de freinage minute** en 1ère intention : test de dépistage le plus simple et le plus fiable (le plus sensible), risque de faux positif ➝ élimine un syndrome de Cushing devant des signes non spécifiques - **Test de freinage standard** : en 1ère intention chez le patient observant, ou en 2nd intention pour confirmer le diagnostic si absence de freinage au test minute ou test statique anormal
		Test de freinage minute	= Mesure de la cortisolémie matinale entre 6h et 8h après prise orale de 1 mg de dexaméthasone la veille à 23h : le plus simple, réalisable en ambulatoire - Seuils (variable) : . Élimine le diagnostic si cortisolémie < 18 ng/ml (50 nmol/L) . En faveur d'hyperC non freinable si reste > 18 ➝ Test très sensible, mais peu spécifique (10-20% de faux positifs) - Attention les inducteurs enzymatiques accélèrent le catabolisme de la DXM
		Test de freinage standard (faible)	= Mesure du **cortisol urinaire** pendant 48h, puis prise de **0,5 mg de dexaméthasone toutes les 6h** (2 mg/j pendant 2 jours) avec recueil du cortisol urinaire pendant 48h - CLU < 10 µg/jour le dernier jour : élimine un syndrome de Cushing

<table>
<tr><td rowspan="8">Etiologie</td><td rowspan="4">ACTH-dépendant</td><td colspan="2">- Mélanodermie
- Stimulation excessive des surrénales : hyperplasie bilatérale, hypersécrétion de glucocorticoïdes ± d'androgènes à taux modérés, voire de minéralocorticoïdes</td></tr>
<tr><td>Adénome corticotrope
(70%)</td><td>= Maladie de Cushing : micro-adénome dans 90% des cas, prédominance féminine
- Argument diagnostique : sensibilité diminuée à l'ACTH mais avec conservation d'un rétrocontrôle négatif → réponse au test de freinage fort à la dexaméthasone</td></tr>
<tr><td>Syndrome para-néoplasique
(10%)</td><td>= Sécrétion tumorale d'une hormone ACTH-like (non différenciable de l'ACTH)
- Cause principale : cancer pulmonaire à petites cellules, tumeur bronchique carcinoïde
- Cause plus rare : tumeur endocrine du pancréas, tumeur thymique, tumeur carcinoïde digestive, cancer médullaire de thyroïde
- Argument diagnostique : perte totale de sensibilité à l'ACTH, même au freinage fort</td></tr>
<tr><td>Fonctionnel</td><td>- Hypercortisolisme fonctionnel : stress intense, dépressions sévères, psychoses, alcoolisme
→ Signes clinique modérés, signes cataboliques absents</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ACTH-indépendant</td><td colspan="2">= Sécrétion autonome de cortisol par une tumeur surrénale
- Rétrocontrôle négatif sur l'ACTH : freine la sécrétion controlatérale</td></tr>
<tr><td>Adénome surrénalien
(10%)</td><td>= Tumeur bénigne, encapsulée, de petite taille
- Distinction difficile avec un corticosurrénalome, risque de transformation maligne : surveillance régulière prolongée après traitement</td></tr>
<tr><td>Cortico-surrénalome
(10%)</td><td>= Tumeur maligne, de grande taille
- Association fréquente à une sécrétion d'aldostérone et d'androgènes (par dédifférenciation)
- De très mauvais pronostic : rapidement invasive localement et à distance (foie, poumon)</td></tr>
<tr><td colspan="3">→ L'association d'un syndrome de Cushing avec une hyperandrogénie importante et un hyperminéralocorticisme signe souvent une atteinte maligne (corticosurrénalome ou syndrome paranéoplasique)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Bilan étiologique</td><td colspan="2">Dosage de l'ACTH plasmatique</td><td>- ACTH effondré → origine surrénalienne
- ACTH normal /élevé (inadapté) → origine extra-surrénalienne (ACTH-dépendant)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ACTH effondré</td><td colspan="2">- TDM surrénalien (sans et avec injection)
- Scintigraphie au iodo-cholestérol</td></tr>
<tr><td>En faveur d'un adénome bénin
- Sans signe de gravité
- Imagerie : tumeur surrénale unilatérale de petite taille, bien limitée, non invasive
- Scintigraphie : fixation localisée, exclusive et homogène, extinction de la surrénale controlatérale</td><td>En faveur d'un corticosurrénalome
- Signe de gravité : hyperandrogénie, AEG, syndrome tumoral abdominal, hyperminéralocorticisme
- Imagerie : tumeur surrénale unilatérale, de grande taille, mal limitée, invasive, ADP, MT hépatique
- Scintigraphie : absence de fixation (dédifférenciation)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ACTH inadapté</td><td colspan="2">- IRM hypothalamo-hypophysaire : adénome généralement de petite taille, possiblement non vu
→ Une IRM hypothalamo-hypophysaire normale n'élimine pas une maladie de Cushing
- Test de freinage fort à la dexaméthasone (2 mg/6h pendant 2 jours, ou 8 mg à minuit)
- Test de stimulation à la CRH ou à la dDAVP (Minirin®)</td></tr>
<tr><td>Adénome corticotrope (vrai Cushing)
- Mélanodermie modérée
- Sans signe de gravité
- Micro-adénome à l'IRM (50% des cas)
- Freinage au test de freinage fort
- Réponse explosive (↗ ACTH et cortisolémie) au test de stimulation à la CRH et à la dDAVP
- Rapport LPH/ACTH = 1 (clivage équimolaire)</td><td>Syndrome paranéoplasique (carcinoïde)
- Tumeur ectopique ACTH-secrétante
- Mélanodermie intense
- Signes de gravité : hyperandrogénie, AEG
- Absence de freinage au test de freinage fort
- Absence de stimulation au test de stimulation
- Rapport LPH/ACTH dissocié (> 6)
→ TDM TAP (tumeur de petite taille, souvent inaperçue)
→ Scintigraphie à l'octréotide</td></tr>
<tr><td colspan="2">Cathétérisme des sinus pétreux</td><td>= Après et avant stimulation par CRH (± dDAVP) : en cas de doute diagnostique
- Maladie de Cushing : concentration d'ACTH élevée dans les sinus pétreux inférieurs droits et gauches (1ère veine de drainage de l'hypophyse) par rapport à une veine périphérique
- Sécrétion paranéoplasique : absence de gradient d'ACTH pétro-périphérique</td></tr>
</table>

DIABÈTE INSIPIDE

Un adénome hypophysaire ne s'accompagne jamais d'un diabète insipide, sauf en postopératoire à l'occasion d'une apoplexie hypophysaire.
→ La présence d'un diabète insipide chez un patient porteur d'une lésion hypothalamo-hypophysaire doit donc faire rechercher une autre étiologie.

Définition	- Polyurie > 3l/24h d'urines hypotoniques (OsmU < 300 mOsm/L) - Polydipsie équivalente à la diurèse (OsmP normale) - Sd PolyU-PolyD + lésion à l'IRM : DI central par carence en ADH (vasopressine) et test de restriction hydrique inutile NB : Rappel test de restriction hydrique : hospitalier (dangereux), différencie DI central idiopathique et polydipsie primaire
	- **DI central : carence en ADH** - DI néphrogénique : résistance à l'ADH (vasopressine) - Polydipsie primaire - DI gestationnel très rare (lyse précoce d'ADH par Ez placentaire)
Diagnostic	- Persistance nocturne : organicité - Quantification nycthémérale des apports et de diurèse - Forme sévère : diagnostic sur clinique et tests simples : . OsmU < 200 mOsm/L et Natrémie > 145 mmol/L . Test thérapeutique à la desmopressine . IRM hypophysaire - Forme partielle (OsmU 300-800) : . Test de restriction hydrique couplé au dosage de vasopressine (ou de la copeptine)
DI	Diabète insipide néphrogénique à vasopressine haute : - Maladie rénale, HyperCa, hypoK, iatrogène (12-40%, lithium++) IRM hypophysaire : - Hypersignal spontané de posthypophyse (par vasopressine) - Cherche anomalie hypophyse ou tige pituitaire
Etiologies	- Causes tumorales : < 30 ans : craniopharyngiome, germinome > 50 ans : métastase ++ - Traumatisme, chirurgie, ischémique, anoxique, Sheehan, toxique - Infectieuse, inflammatoire , auto-immune, granulomateuse - Idiopathique… - Génétiques très rares
TTT	= Desmopressine (vasopressine - En l'absence : boire en grande quantité pour éviter une déshydratation